

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

C07C235 / 32
C07D295 / 18
C07D215 / 38 A61K 31 / 16
A61K 31 / 33

[21] ZL 专利号 92101074.5

[45]授权公告日 1997年10月8日

[11] 授权公告号 CN 1036064C

[22]申请日 92.2.21 [24]颁证日 97.5.21
 [21]申请号 92101074.5
 [30]优先权
 [32]91.2.21 [33]JP[31]27060 / 91
 [73]专利权人 三共株式会社
 地址 日本东京
 [72]发明人 成户俊二 菅野柘一 松田启一
 杉本雅彦 尾田富一郎
 [74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 杨九昌 谭明胜
 [56]参考文献
 EPA0172631 C07D235 / 12
 EPA0333522
 EPA0399814

 CA,VO1,105,NO.115063B
 审查员 周胡斌

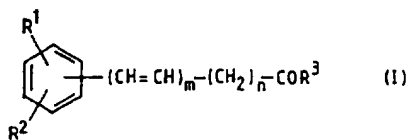
权利要求书 4 页 说明书 50 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的具有NGF生成促进活性的苯衍生物的制备方法

[57]摘要

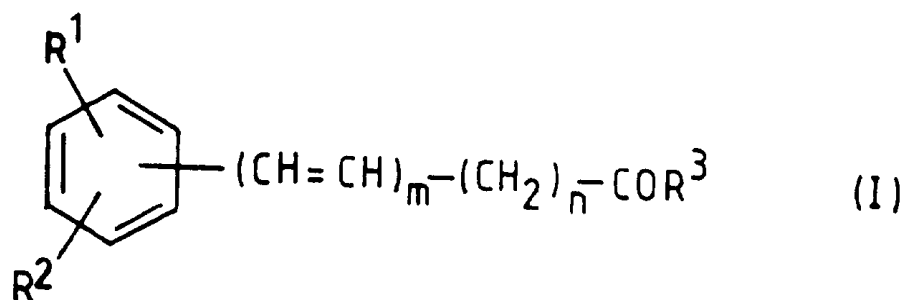
本发明提供了如下所示的通式(I)的苯衍生物及其盐的制备方法,式(I)化合物(除R¹是硝基外)具有促进神经生长因子产生活性。R¹是硝基的式(I)化合物是制备R¹是氨基的式(I)化合物的中间体。

式中R¹、R²、R³、m和n的定义如在说明书中所述。



权 利 要 求 书

1. 制备通式(I)化合物或其盐的方法:



式中

R¹代表氨基,被保护的氨基,或硝基;

R²代表氨基,被保护的氨基,羟基,被保护的羟基;

R³代表氨基,由选自取代基A的1或2个基团取代的氨基,被保护的氨基;或具有环氮原子作为连接点的杂环基;

m代表整数0至2;

n代表整数0至6;

取代基A包括:烷基,环烷基,芳基,由1至3个选自取代基B的基团取代的芳基,杂环基,由1至3个选自取代基B的基团取代的杂环基;

取代基B包括:卤原子,烷氧羰基,芳基羰基,烷基;

杂环基包括含1至4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的、并可任意选择地与1或2个芳基环稠合的5至7元杂环基团;

烷基包括含1至6个碳原子的直链或支链烷基;

环烷基包括可任意选择地桥连的3至10元饱和环状烃基;

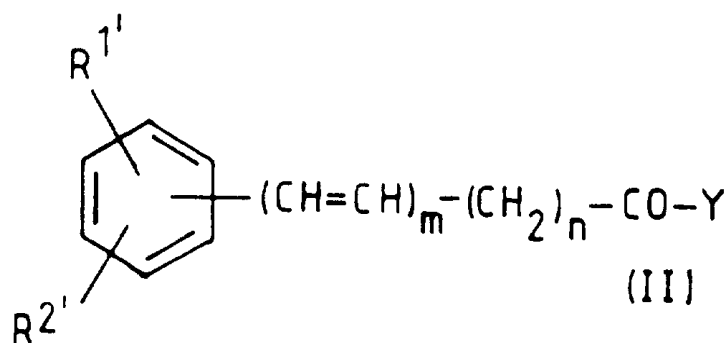
芳基包括可任意选择地与环烷基稠合的6至14元芳香环烃基;

卤原子包括氟、氯、溴或碘原子；

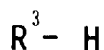
其条件是当m是0时，n代表整数2至6；

该方法包括：

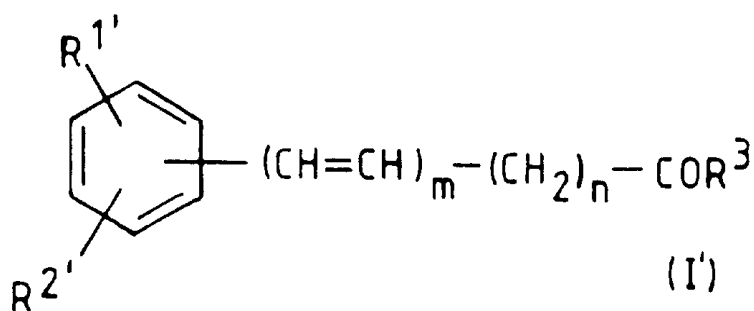
将通式(II)的反应活性羧酸衍生物与通式(III)化合物反应形成酰胺，而得到式(I')化合物，式(II)为



式中 $\text{R}^{1'}$ 代表硝基，或被保护的氨基； $\text{R}^{2'}$ 代表被保护的氨基，或被保护的羟基；Y代表离去基团；m和n的定义如上所述；式(III)为



式中 R^3 的定义如上所述；式(I')为



式中 $\text{R}^{1'}$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 、m和n的定义如上所述；

然后,在必需或需要时,将上述的产物进行下述的一个或多个任
选的步骤:

- (1) 当 R^1 是硝基时,将其还原成其中 R^1 是氨基的通式(I)化合物;
- (2) 当 R^1 是被保护的氨基时,除去保护基;
- (3) 当 R^2 是被保护的氨基或被保护的羟基时,除去保护基;和/或
- (4) 成盐。

2. 根据权利要求1的方法,其中选择试剂和反应条件以制备式中 R^1 是氨基,被保护的氨基,或硝基的式(I)化合物或其盐。

3. 根据权利要求2的方法,其中选择试剂和反应条件以制备式中 R^1 是氨基的式(I)化合物或其盐。

4. 根据权利要求1的方法,其中选择试剂和反应条件以制备式中 R^2 是氨基,被保护的氨基,或羟基的式(I)化合物或其盐。

5. 根据权利要求4的方法,其中选择试剂和反应条件以制备式中 R^2 是氨基或被保护的氨基的式(I)化合物或其盐。

6. 根据权利要求1- 5的任一项权利要求的方法,其中选择试剂和反应条件,以制备式中 R^3 是由1或2个选自取代基 A 的基团取代的氨基,或具有环氮原子作为连接点的杂环基的式(I)化合物或其盐。

7. 根据一权利要求1- 5的任一项权利要求的方法,其中选择试剂和反应条件,以制备式中 R^3 是由1或2个选自取代基 A' 的基团取代的氨基,或具有环氮原子作为连接点的杂环基的式(I)化合物或其盐,所述的取代基A' 包括: 含1至4个碳原子的直链或支链烷基,可任意选择地桥连的5至10元饱和环状烃基,可任意选择地与环烷基稠合并可任意选择地被1或2个选自取代基B的基团取代的6至10元芳香环状烃基,杂环基,由1或2个选自取代基B的基团取代的杂环基。

8. 根据权利要求1- 5的任一项权利要求的方法,其中选择试剂和反应条件,以制备式中 R^3 是由1或2个选自取代基 A'' 的基团取代的

氨基,或含有1至4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的5至7元杂环基的式(I)化合物或其盐,所述的取代基 A"包括:含有1至4个碳原子的直链或支链烷基,金刚烷基,苯基,由1或2个卤原子和/或含1至4个碳原子的直链或支链烷基取代的苯基。

9.根据权利要求1- 5的任一项权利要求的方法,其中选择试剂和反应条件,以制备式中m是0或1的式(I)化合物或其盐,。

10.根据权利要求1- 5的任一项权利要求的方法,其中选择试剂和反应条件,以制备式中n是整数2至6的式(I)化合物或其盐。

11.按权利要求1的方法,其中选择试剂和反应条件,以制备选自以下所列的式(I)化合物或其盐:

N- (1- 金刚烷基)- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺,

N- (2,4- 二氯苯基)- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺,

N,N- 二苯基- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺,

N- (4- 苯甲酰基苯基)- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺,

N- (1- 茚满基)- 3- (3- 氨基- 4- 羟基苯基)丙酰胺,

N- (3- 喹啉基)- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺,和

N- (5- 喹啉基)- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺,以及它们的盐。

12.按权利要求1的方法,其中选择试剂和反应条件,以制备式(I)化合物或其盐,所制备的化合物选自下列化合物:

N- (3- 喹啉基)- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺盐酸盐,和

N- (5- 喹啉基)- 3- (3,4- 二氨基苯基)丙酰胺盐酸盐。

说 明 书

新的具有NGF生成促进活性的苯衍生物的制备方法

本发明涉及能促进神经生长因子(缩写为“NGF”)生成或分泌、而副作用很微弱的新的苯衍生物。

Levi-Montalcini等人1954年报道了NGF的发现。NGF是神经组织生长和功能维持必需的营养和生长因子。近来对动物的研究发现:NGF能加速损伤的周围神经组织的修复和NGF对中枢神经机能失调,特别是Alzheimer氏病和脑局部缺血的治疗有效。

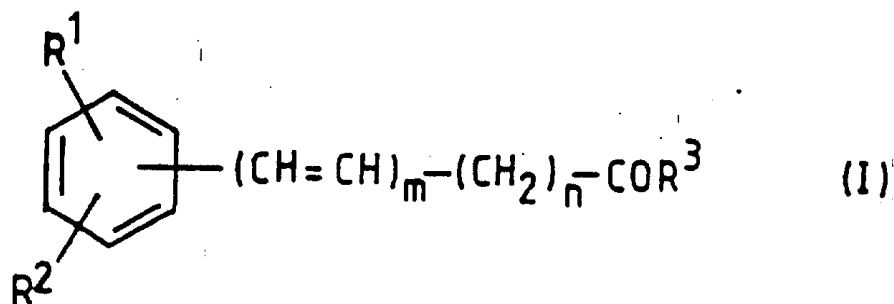
然而,NGF是高分子量蛋白(单聚体分子量是13000,二聚体的分子量为26000),所以作为药物施用和安全方面的考虑还存在一些问题。

人们还知道:儿茶酚神经介质(如肾上腺素和去甲肾上腺素)和儿茶酚类似物能促进NGF生成。这些化合物都有副作用,特别是在神经兴奋方面有副作用。

1990年11月28日发表的欧洲专利说明书399,814号公开了能促进人类神经生长因子产生和分泌的酚衍生物。日本专利申请1-217211号公开了同样作用的相关化合物,该申请1989年8月25日提交,1991年4月9日公开,见日本专利公开3-83921号。

本发明的目的是发展苯衍生物作为促进神经生长因子有效的药物或制备这些药物的有用中间体。本发明的具体目的是提供具有低副作用,特别是具有低的神经兴奋活性的上述药物。本发明的另一些目的包括提供药用组合物,所述组合物用于治疗周围神经损伤和治疗中枢神经系统功能损伤,特别是Alzheimer氏病和大脑局部缺血。

本发明提供新的通式(I)的苯衍生物及其盐:



式中

R^1 代表氨基，由选自取代基 A 的 1 或 2 个基团取代的氨基，保护的氨基，或硝基；

R^2 代表氨基，由选自取代基 A 的 1 或 2 个基团取代的氨基，保护的氨基，羟基，由选自取代基 A 的一个基团取代的羟基，保护的羟基；

R^3 代表氨基，由选自取代基 A 的 1 或 2 个基团取代的氨基，具有环氮原子作为连接点的杂环基，具有环氮原子作为连接点的取代的杂环基，所述取代的杂环基由 1 或 2 个选自取代基 A 和取代基 B 的基团取代；

m 代表整数 0 至 2；

n 代表整数 0 至 6；

取代基 A 包括：烷基，含 1 至 3 个卤原子的卤代烷基，环烷基，由 1 至 3 个选自取代基 B 和取代基 C 的基团取代的环烷基，芳基，由 1 至 3 个选自取代基 B 和取代基 C 的基团取代的芳基，芳烷基，至少由 1 至 3 个选自取代基 B 和取代基 C 的基团取代的芳烷基，杂环基，由 1 至 3 个选自取代基 B 和取代基 C 的基团取代的杂环基；

取代基 B 包括：卤原子，烷氧基，烷氧羰基，硝基，氰基，芳基羰基和芳烷基羰基；和

取代基 C 包括：烷基，含 1 至 3 个卤原子的卤代烷基，和环烷基；

条件是当 m 是 0 时， n 代表整数 2 至 6。

式中 R^1 是硝基的式 (I) 化合物是 R^1 是氨基的式 (I) 化合物的中间体。

本发明化合物的定义中烷基一般包括含1至6个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，异戊基，2-甲基丁基，新戊基，1-乙基丙基，正己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3，3-二甲基丁基，2，2-二甲基丁基，1，1-二甲基丁基，1，2-二甲基丁基，1，3-二甲基丁基，2，3-二甲基丁基或2-乙基丁基。优选的烷基是含1至4个碳原子的直链或支链烷基。

本发明化合物的定义中，环烷基一般包括可桥连的3至10元饱和的环状烃基，例如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，降冰片基或金刚烷基。优选的环烷基是5至10元可桥连的饱和环烃基。特别优选的环烷基是金刚烷基。

本发明化合物的定义中，芳基通常包括6至14元芳香的环烃基，例如苯基，萘基、菲基或蒽基；优选的是苯基。所述芳基可以与3至10元环烷基稠合，得到例如2-茚满基。

本发明化合物的定义中，芳烷基典型的包括，由1至3个芳基取代的1-烷基。芳烷基的实例包括：苄基，萘甲基，茚甲基，菲甲基，蒽甲基，二苯甲基，三苯甲基，1-苯乙基，2-苯乙基，1-萘乙基，2-萘乙基，1-苯丙基，2-苯丙基，3-苯丙基，1-萘丙基，2-萘丙基，3-萘丙基，1-苯丁基，2-苯丁基，3-苯丁基，4-苯丁基，1-萘丁基，2-萘丁基，3-萘丁基，4-萘丁基，1-苯戊基，2-苯戊基，3-苯戊基，4-苯戊基，5-苯戊基，1-萘戊基，2-萘戊基，3-萘戊基，4-萘戊基，5-萘戊基，1-苯己基，2-苯己基，3-苯己基，4-苯己基，5-苯己基，6-苯己基，1-萘己基，2-萘己基，3-萘己基，4-萘己基，5-萘己基，6-萘己基。优选的芳烷基其烷基部分含1至4个碳原子。特别优选的芳烷基是苄基。

本发明化合物的定义中，杂环基一般包括含选自氮、氧和硫原子

的1至4个杂原子并可稠合的5至7元杂环基。上述的概念应该说明，即需满足特定的要求：某些杂环基可以有一个环氮原子作为它们的连接点，这样的杂环基可有多于一个的氮杂原子。杂环基可以是芳香的或者部分或完全饱和的，也可以与1或2个芳环、通常与1至2个苯环稠合。

典型的杂环基包括通常的杂环基和含有环氮原子作为其连接点的杂环基，它们包括：

芳香的杂环基，如呋喃基，噻吩基，吡咯基，吡啶基，咪唑基，咪唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，1, 2, 3-噁二唑基，三唑基，四唑基，噻二唑基，吡喃基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基或吡嗪基；

部分或完全还原的杂环基，例如：吗啉基，硫代吗啉基，吡咯烷基，吡咯啉基，咪唑烷基，咪唑啉基，吡唑烷基，吡唑啉基，哌啶基或哌嗪基；

稠合的芳香杂环基，例如异苯并呋喃基，苯并噻吩基，四氢苯并吩基，色烯基，咕吨基，苯并氧杂噻吩基，吲哚烷基，异吲哚基，吲哚基，吲唑基，嘌呤基，喹啉烷基，异喹啉基，喹啉基，2, 3-二氮杂萘基，1, 5-二氮杂萘基，喹喔啉基，喹唑啉基， α -卡唑基， β -卡唑基，吡啶基或异二氢吲哚基；或

部分或完全饱和的稠杂环基，例如四氢苯并噻吩基。

优选的杂环基是含至少一个氮原子和还可含一个硫或氧原子的5元至7元杂环基，所述杂环基可部分或完全饱和，也可与芳环稠合。这样的优选杂环基包括：

芳香杂环基，例如吡咯基，吡啶基，咪唑基，咪唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，1, 2, 3-噁二唑基，三唑基，四唑基，噻二唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基或吡嗪基；

部分或完全饱和的杂环基，例如吗啉基，硫代吗啉基，吡咯烷基，

吡咯啉基，咪唑烷基，咪唑啉基，吡唑烷基，吡唑啉基，哌啶基或哌嗪基；或

稠合的杂环基，例如喹啉基或苯并噻吩基。

特别优选的杂环基包括咪唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，或哌啶基或哌嗪基。

本发明化合物的定义中，卤原子适宜的是氟、氯、溴或碘原子。

本发明化合物的定义中，烷氧基典型的包括上述的烷基和一个氧原子，得到含1至6个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，异戊氧基，2-甲基丁氧基，新戊氧基，己氧基，4-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，2-甲基戊氧基，3,3-二甲基丁氧基，2,2-二甲基丁氧基，1,1-二甲基丁氧基，1,2-二甲基丁氧基，1,3-二甲基丁氧基或2,3-二甲基丁氧基。优选的烷氧基是含有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基。

本发明化合物的定义中卤代烷基典型的包括上述的烷基和1至3个卤原子，例如三氟甲基，三氯甲基，二氟甲基，二氯甲基，二溴甲基，氟甲基，2,2,2-三氯乙基，2,2,2-三氟乙基，2-溴乙基，2-氯乙基，2-氟乙基或2,2-二溴乙基。优选的卤代烷基是卤代甲基。特别优选的卤烷基是三氟甲基。

基团R'和/或R²可采用的保护氨基包括由1或2个氨基保护基保护的氨基。保护基的同一性并不特别严格，一般是保护氨基常用的那些基团，优选的是：例如，

脂肪酰基，如含1至20个碳原子的烷酰基，例如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基，特戊酰基，戊酰基，异戊酰基，辛酰基，十二酰基，十四酰基，十三酰基，十六酰基或十八酰基；卤代脂肪酰基，特别是含有1至6个碳原子和1至3个卤原子的卤代烷酰基，

例如氯乙酰基，二氯乙酰基，三氯乙酰基或三氟乙酰基；烷氧基脂肪酰基，特别是烷氧基部分含1至6个碳原子和烷酰基部分含1至6个碳原子的烷氧基烷酰基，例如甲氧基乙酰基；或不饱和的脂肪酰基，特别是含1至6个碳原子的链烯酰基，例如(E)-2-甲基-2-丁烯酰基；芳香酰基例如芳酰基(如苯甲酰基， α -萘甲酰基或 β -萘甲酰基)；卤代芳酰基，特别是具有1至3个卤原子取代基的卤代芳酰基，例如2-溴苯甲酰基或4-氯苯甲酰基；烷基芳酰基，特别是具有1至3个含1至3个碳原子的烷基取代基的烷基芳酰基，例如2,4,5-三甲基苯甲酰基或4-甲基苯甲酰基；烷氧基芳酰基，特别是具有1至3个含1至3个碳原子的烷氧基取代基的烷氧基芳酰基，例如4-茴香酰基；硝基芳酰基，特别是具有1或2个硝基取代基的硝基芳酰基，例如4-硝基苯甲酰基或2-硝基苯甲酰基；烷氧羰基芳酰基，特别是具有1或2个烷氧羰基取代基的烷氧羰基芳酰基，所述烷氧羰基的烷氧基部分含1至3个碳原子，例如2-(甲氧羰基)苯甲酰基；芳基芳酰基，例如4-苯基苯甲酰基；

烷氧羰基，例如包括上述的烷氧基和羰基的烷氧羰基，得到含2至7个碳原子的直链或支链烷氧羰基，如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，异丙氧羰基，丁氧羰基，异丁氧羰基，仲丁氧羰基，叔丁氧羰基，戊氧羰基，异戊氧羰基，2-甲基丁氧羰基，新戊氧羰基，己氧羰基，4-甲基戊氧羰基，3-甲基戊氧羰基，2-甲基戊氧羰基，3,3-二甲基丁氧羰基，2,2-二甲基丁氧羰基，1,1-二甲基丁氧羰基，1,2-二甲基丁氧羰基，1,3-二甲基丁氧羰基，2,3-二甲基丁氧羰基，优选的是含有2至5个碳原子的直链或支链烷氧羰基；卤代烷氧羰基，特别是烷氧基含1至6个碳原子和1至3个卤素取代基的烷氧羰基，例如2,2,2-三氯乙氧羰基；或三烷基甲硅烷基烷氧基羰基，特别是下述的三烷基甲硅烷基烷氧基羰基，即每一个烷基含1至6个碳

原子和烷氧基含1至6个碳原子，例如 2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基；

链烯氧基羰基，特别是链烯基部分含1至6个碳原子的链烯氧基羰基，如乙烯氧基羰基或烯丙氧基羰基；可取代的芳烷氧基羰基，特别是芳基环部分可被1至3个含1至6个碳原子的烷氧基取代或被1或2个硝基取代的芳烷氧基羰基，例如苄氧羰基，4-甲氧基苄氧羰基，3,4-二甲氧苄氧羰基，2-硝基苄氧羰基，或4-硝基苄氧羰基；

甲硅烷基，如每个烷基含1至6个碳原子的三烷基甲硅烷基，例如三甲基甲硅烷基，三乙基甲硅烷基，异丙基二甲基甲硅烷基，叔丁基二甲基甲硅烷基，甲基二异丙基甲硅烷基，甲基二叔丁基甲硅烷基或三异丙基甲硅烷基；或者具有1或2个含有1至6个碳原子的烷基和具有2或1个芳基的混合烷基/芳基三取代的甲硅烷基，例如二苯基甲基甲硅烷基，二苯基丁基甲硅烷基，二苯基异丙基甲硅烷基或苯基二异丙基甲硅烷基；

氨基酸残基，例如丙氨酰基，甘氨酰基，谷氨酰基或天冬氨酰基；

形成Schiff碱的取代的亚甲基，例如N,N-二甲氨基亚甲基，苯亚甲基，4-甲氧基苯亚甲基，4-硝基苯亚甲基，羟苯亚甲基，5-氯羟苯亚甲基，二苯基亚甲基或(5-氯-2-羟基苯基)苯亚甲基。

在这些优选的氨基保护基中，更优选的保护基包括脂肪酰基或芳香酰基或氨基酸残基。

可被基团 R^2 采用的保护的羟基可以是在化学反应中作为保护基的有效羟基保护基，或给药后在体内可水解的羟基保护基。前一种情况，式(1)化合物是合成中间体；后一种情况，式(1)化合物是药物前体。保护基的同一性并不特别严格，通常它是羟基保护中常用的那些基团，优选的是：

就合成中间体而言，包括下列保护基：

上述的脂肪酰基；上述的芳香酰基；四氢吡喃基，四氢噻喃基，

所述基团可被1或2个含1至6个碳原子的烷氧基取代或被1或2个卤原子取代, 例如四氢吡喃-2-基, 3-溴四氢吡喃-2-基, 4-甲氧基四氢吡喃-4-基, 四氢噻喃-2-基或4-甲氧基四氢噻喃-4-基; 四氢呋喃基或四氢噻吩基, 如四氢呋喃-2-基或四氢噻吩-2-基; 上述的甲硅烷基; 烷氧甲基, 例如烷氧基部分含1至6个碳原子的烷氧甲基例如甲氧基甲基, 1, 1-二甲基-1-甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 丙氧基甲基, 异丙氧基甲基, 丁氧基甲基或叔丁氧基甲基; 烷氧基烷氧基甲基, 特别是每个烷氧基部分含1至6个碳原子的烷氧基烷氧基甲基, 如2-甲氧基乙氧基甲基; 卤代烷氧基甲基, 特别是烷氧基部分具有1至6个碳原子和具有1至3个卤素取代基的单或双-(卤代烷氧基)甲基, 例如2, 2, 2-三氯乙氧基甲基或双(2-氯乙氧基)甲基; 取代的乙基, 特别是烷氧基部分含有1至6个碳原子和具有0至3个卤素取代基的烷氧基或卤代烷氧基乙基, 例如1-乙氧基乙基或1-(异丙氧基)乙基, 或如2, 2, 2-三氯乙基; 上述的烷氧基羰基; 上述的链烯氧基羰基; 或上述的芳烷氧基羰基; 或

就前体药物而言, 包括下述保护基:

氨基酸残基, 例如丙氨酰基, 甘氨酰基, 谷氨酰基或天冬氨酰基; 或例如特戊氧基甲氧羰基。

在羟基的优选保护基中, 更优选的保护基包括: 脂肪酰基, 芳香酰基, 芳烷基, 或体内易于水解的保护基和用于制备施用的前体药物的保护基。

在基团 R^3 的定义中, 在环上氮原子上连接的杂环基, 该基团可以是上述定义的取代的杂环基, 所述杂环基适宜的是含有键合氮原子和还可含1或2个选自氮、氧和硫原子的另外杂原子的可稠合的5至7元杂环基。该杂环基可以是芳香的或部分或完全饱和的, 并可与1或2个芳环(通常与1或2个苯环)稠合。

优选的杂环基包括芳香杂环基，例如吡咯基，吡啶基，吡唑基，咪唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，1, 2, 3-噁二唑基，三唑基，四唑基，噻二唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基或吡嗪基；部分或完全饱和的杂环基，例如吗啉基，硫代吗啉基，吡咯烷基，吡咯啉基，咪唑烷基，咪唑啉基，吡唑烷基，吡唑啉基，哌啶基或哌嗪基；更优选的是吗啉基，硫代吗啉基，哌啶基或哌嗪基；或稠合的杂环基，例如吲哚烷基，异吲哚基，吲哚基，吲唑基，嘌呤基，喹啉烷基，异喹啉基，喹啉基，2, 3-二氮杂萘基，1, 5-二氮杂萘基，喹喔啉基，喹唑啉基，咔唑基， β -咔啉基，吲哚基。

由1或2个选自取代基A的基团取代的氨基的优选实例包括：由1或2个含1至4个碳原子的直链或支链烷基取代的氨基，例如甲氨基，乙氨基，丙氨基，异丙氨基，丁氨基，异丁氨基，二甲氨基，二乙氨基，或甲基乙基氨基；由含1至4个碳原子的直链或支链烷基和一个6至10元芳环烃基取代的氨基，例如甲基苯氨基，乙基苯氨基，丙基苯氨基，异丙基苯氨基，丁基苯氨基，异丁基苯氨基；由1或2个5至10元可桥连的饱和环烃基取代的氨基，例如环戊基氨基，环己基氨基或1-金刚烷基氨基；由1或2个6至10元的芳环烃基取代的氨基，所述芳环烃基可与环烷基稠合，并可被1或2个选自取代基B和取代在C的基团取代，如芳氨基，例如苯氨基，二苯基氨基，1-茛苳基氨基或萘氨基；卤代芳基氨基，例如2-氟苯氨基，3-溴苯氨基，4-氟苯氨基，2-氟茛苳-1-基氨基，3, 4-二氟苯基氨基，2, 4-二氟苯基氨基，2, 5-二氟苯基氨基，2-氯苯基氨基，3-氯苯基氨基，4-氯苯基氨基，3, 4-二氯苯基氨基，2, 4-二氯苯基氨基，2, 5-二氯苯基氨基或2-氟萘基氨基； C_{1-4} 烷氧基芳基氨基，例如2-乙氧基苯氨基，3-丙氧基苯氨基，4-甲氧基苯氨基，3, 4-二甲氧基苯氨基，2, 4-二甲氧基苯氨基，2, 5-二甲氧基苯氨基或2-甲氧基萘基氨基；硝基

芳氨基, 例如2-硝基苯氨基, 3-硝基苯氨基或4-硝基苯氨基; 氟基芳氨基, 例如2-氟基苯氨基, 3-氟基苯氨基或4-氟基苯氨基; 苯甲酰基芳氨基例如2-苯甲酰基苯氨基, 3-苯甲酰基苯氨基, 4-苯甲酰基苯氨基或2-苯甲酰基萘氨基; 卤代 C_{1-4} 烷基芳氨基, 例如2-三氟甲基苯氨基, 3-三氟甲基苯氨基, 4-三氟甲基苯氨基, 2, 4-二(三氟甲基)苯氨基或2, 5-二(三氟甲基)苯氨基; C_{1-4} 烷基芳氨基, 例如2-甲基苯氨基, 3-甲基苯氨基, 4-甲基苯氨基, 3, 4-二甲基苯氨基, 2, 4-二甲基苯氨基, 2, 5-二甲基苯氨基, 2-乙基苯氨基, 3-丙基苯氨基, 4-丁基丙氨基, 3, 4-二乙基苯氨基, 2, 4-二乙基苯氨基, 2, 5-二丙基苯氨基, 3, 4, 5-三甲基苯氨基或2-甲基萘氨基; 由1或2个杂环基取代的氨基, 例如四氢苯并噁吩-2-基氨基, 喹啉-2-基氨基, 喹啉-3-基氨基, 喹啉-5-基氨基, 喹啉-8-基氨基, 吡啶-2-基氨基, 吡啶-3-基氨基, 吡啶-4-基氨基, 吗啉-2-基氨基, 吗啉-3-基氨基, 哌啶-2-基氨基, 哌啶-3-基氨基, 哌啶-4-基氨基, 哌嗪-2-基氨基或哌嗪-3-基氨基; 由1或2个杂环基取代的氨基, 所述杂环基由1或2个选自取代基B和取代基C的基团取代, 例如卤代杂环氨基, 如3-氟四氢苯并噁吩-2-基氨基, 3-溴哌啶-4-基氨基, 2-氟喹啉-3-基氨基, 3-氟吗啉-2-基氨基, 3-氟哌嗪-2-基氨基, 2-氟哌啶-4-基氨基, 3-氟四氢苯并噁吩-2-基氨基, 4-氟哌啶-2-基氨基或2, 6-二氟哌啶-4-基氨基; C_{1-4} 烷氧基杂环基氨基, 例如3-乙氧基吗啉-2-基氨基, 4-甲氧基喹啉-5-基氨基或2, 6-二甲氧基哌啶-4-基氨基; C_{2-5} 烷氧羰基杂环基氨基, 例如3-甲氧羰基四氢苯并噁吩-2-基氨基或4-乙氧羰基四氢苯并噁吩-2-基氨基; 氟基杂环基氨基, 例如3-氟基吡啶-2-基氨基, 3-氟基四氢苯并噁吩-2-基氨基或3-氟基哌嗪-2-基氨基; 卤代 C_{1-4} 烷基杂环

基氨基，例如2-三氟甲基喹啉-3-基氧基，3-三氟甲基甲基吗啉-2-基氨基，4-三氟甲基四氢苯并噻吩-2-基氨基或2,6-二(三氟甲基)哌啶-4-基氨基；或C₁₋₄烷基杂环基氨基，例如3-甲基四氢苯并噻吩-2-基氨基，4-甲基四氢苯并噻吩-2-基氨基，4-甲基哌啶-2-基氨基，2,6-二甲基吡啶-4-基氨基或2,5-二甲基吡啶-4-基氨基。

由选自取代基A的基团取代的羟基的优选实例包括由含1至4个碳原子的直链或支链烷基取代的羟基，得到含1至4个碳原子的直链或支链烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基或异丁氧基；由芳烷基取代的羟基，得到芳烷氧基，如苄氧基，苯乙氧基或二苯基甲氧基。

具有环氮原子作为连接点并由1或2个选自取代基A和取代基B的基团取代的杂环基的优选实例包括：卤代5或6元杂环基，例如3-溴哌啶子基，3-氟吗啉代，2-氟哌嗪-1-基，2-氯哌啶子基，4-氯哌啶子基或2,4-二氯哌啶子基；C₁₋₄烷氧基5或6元杂环基，例如2-乙氧基吗啉代或3,4-二甲氧基哌啶子基；C₂₋₅烷基氧基羰基5或6元杂环基，例如2-甲氧羰基吗啉代或2-甲氧羰基哌嗪-1-基；硝基5或6元杂环基，例如3-硝基哌啶子基；氰基5或6元杂环基，例如4-氰基哌啶子基或3-氰基哌嗪-1-基；苯甲酰基5或6元杂环基，例如2-苯甲酰基哌啶子基；卤代C₁₋₄烷基5或6元杂环基，例如3-三氟甲基吗啉代或2,5-二(三氟甲基)哌啶子基；C₁₋₄烷基5或6元杂环基，例如4-甲基哌啶子基，2-乙基哌啶子基或3-吡咯烷基；或C₅₋₁₀环烷基5或6元杂环基，例如4-环己基哌啶子基。

由1至3个选自取代基B和取代基C的基团取代的C₅₋₁₀环烷基的优选实例包括：卤代C₅₋₁₀环烷基如2-氯环戊基，3-氯环戊基，2-氟环戊基，3-氟环戊基，2-氯环己基，3-氟环己基，4-溴环己基，3-

4-二氟环己基, 2-氟金刚烷基或3-氟金刚烷基; C_{1-4} 烷氧基 C_{5-10} 环烷基, 如2-甲氧基环戊基, 3-乙氧基环戊基, 2-丙氧基环己基, 3-甲氧基环己基, 4-甲氧基环己基, 2-甲氧基金刚烷基或3-乙氧基金刚烷基; C_{2-5} 烷氧羰基 C_{5-10} 环烷基, 例如2-甲氧羰基环戊基, 3-乙氧羰基环戊基, 2-甲氧羰基环己基, 3-甲氧羰基环己基, 4-乙氧羰基环己基, 2-丙氧羰基金刚烷基或4-甲氧羰基金刚烷基; 硝基 C_{5-10} 环烷基, 例如2-硝基环戊基, 3-硝基环戊烷基, 2-硝基环己烷基, 3-硝基环己烷基, 4-硝基环己烷基, 2-硝基金刚烷基或3-硝基金刚烷基; 氰基 C_{5-10} 环烷基, 例如2-氰基环戊烷基, 3-氰基环戊烷基, 2-氰基环己烷基, 3-氰基环己烷基, 4-氰基环己烷基, 2-氰基金刚烷基或4-氰基金刚烷基; 苯甲酰基 C_{5-10} 环烷基, 例如, 3-苯甲酰基环戊基, 3-苯甲酰基环己基, 4-苯甲酰基环己基或2-苯甲酰基金刚烷基; 卤代 C_{1-4} 烷基 C_{5-10} 环烷基。例如3-三氟乙基环戊基, 4-三氟甲基环己基, 2-三氟甲基金刚烷基或3-三氟甲基金刚烷基; C_{1-4} 烷基 C_{5-10} 环烷基, 例如2-甲基环戊基, 3-乙基环戊基, 2-甲基环己基, 3-甲基环己基, 4-丙基环己基, 2-甲基金刚烷基或3-甲基金刚烷基; C_{5-10} 环烷基 C_{5-10} 环烷基例如3-环己基环戊基, 或4-环己基环己基。

由1或3个选自取代基B和取代基C的基团取代的芳基的优选实例包括: 卤代 C_{6-10} 芳基如2-氟苯基, 3-溴苯基, 4-氟苯基, 3, 4-二氟苯基, 2, 4-二氟苯基, 2, 5-二氟苯基, 2-氯苯基, 3-氯苯基, 4-氯苯基, 3, 4-二氯苯基, 2, 4-二氯苯基, 2, 5-二氯苯基, 3, 4, 5-三溴苯基或2-氟萘基; C_{1-4} 烷氧基 C_{6-10} 芳基, 例如2-乙氧苯基, 3-丙氧苯基, 4-甲氧苯基, 3, 4-二甲氧苯基, 2, 4-二甲氧苯基, 2, 5-二甲氧苯基, 3, 4, 5-三甲氧苯基或2-甲氧基萘基; C_{2-5} 烷

氧羰基 C_{6-10} 芳基, 例如 2-甲氧羰基苯基, 4-乙氧羰基苯基, 2-甲氧羰基萘基; 硝基 C_{6-10} 芳基, 例如 2-硝基苯基, 3-硝基苯基, 4-硝基苯基; 氟基 C_{6-10} 芳基, 例如 2-氟基苯基, 3-氟基苯基, 4-氟基苯基; 苯甲酰基 C_{6-10} 芳基, 例如 2-苯甲酰基苯基, 3-苯甲酰基苯基, 4-苯甲酰基苯基, 2-苯甲酰基萘基; 卤代 C_{1-4} 烷基 C_{6-10} 芳基, 例如 2-三氟甲基苯基, 3-三氟甲基苯基, 4-三氟甲基苯基, 2, 4-二(三氟甲基)苯基, 2, 5-二(三氟甲基)苯基, 3, 4, 5-三(三氟甲基)苯基或 2-三氟甲基萘基; C_{1-4} 烷基 C_{6-10} 芳基, 例如 2-甲基苯基, 3-甲基苯基, 4-甲基苯基, 3, 4-二甲基苯基, 2, 4-二甲基苯基, 2, 5-二甲基苯基, 2-乙基苯基, 3-丙基苯基, 4-丁基苯基, 3, 4-二乙基苯基, 2, 4-二乙基苯基, 2, 5-二丙基苯基, 3, 4, 5-三甲基苯基或 2-甲基萘基; 或 C_{5-10} 环烷基 C_{6-10} 芳基, 例如 4-环己基苯基。

由 1 至 3 个选自取代基 B 和取代基 C 的基团取代芳烷基的优选实例包括: 卤代 C_{7-12} 芳烷基, 例如 2-氟苄基, 3-溴苄基, 4-氟苄基, 3, 4-二氟苄基, 2, 4-二氟苄基, 2, 5-二氟苄基, 2-氯苄基, 3-氯苄基, 4-氯苄基, 4-溴苄基, 4-氯苄基, 3, 4-二氯苄基, 2, 4-二氯苄基, 双(2, 4-二氯苄基)甲基, 2, 5-二氯苄基, 3, 4, 5-三溴苄基或 2-氟萘甲基; C_{1-4} 烷氧基 C_{7-12} 芳烷基, 例如 2-乙氧基苄基, 3-丙氧基苄基, 4-甲氧基苄基, 4-甲氧基苄基二苯基甲基, 3, 4-二甲氧基苄基, 2, 4-二甲氧基苄基, 2, 5-二甲氧基苄基, 3, 4, 5-三甲氧基苄基或 2-甲氧基萘甲基; C_{2-10} 烷氧羰基 C_{7-12} 芳烷基, 例如 2-甲氧羰基苄基, 4-乙氧羰基苄基或 2-甲氧羰基萘基甲基; 硝基 C_{7-12} 芳烷基, 例如 2-硝基苄基, 3-硝基苄基, 4-硝基苄基, 双(2-硝基苄基)甲基; 氟基 C_{7-12} 芳烷基, 例如 2-氟苄基, 3-氟苄基, 4-氟苄基, 4-氟苄基或 4-氟基

苄基二苄基甲基；苯甲酰基 C_{7-12} 芳烷基，例如2-苯甲酰基苄乙基，3-苯甲酰基苄基，4-苯甲酰基苄基或2-苯甲酰基萘甲基；卤代 C_{1-4} 烷基 C_{7-12} 芳烷基，例如2-三氟甲基苄基，3-三氟甲基苄乙基，4-三氟甲基苄基，2,4-二(三氟甲基)苄基，2,5-二(三氟甲基)苄乙基，3,4,5-三(三氟甲基)苄基或2-三氟甲基萘基甲基； C_{1-4} 烷基 C_{7-12} 芳烷基，例如2-甲基苄基，3-甲基苄基，4-甲基苄基，4-甲基苄乙基，3,4-二甲基苄基，2,4-二甲基苄乙基，2,5-二甲基苄基，2-乙基苄乙基，3-丙基苄乙基，4-丁基苄基，3,4-二乙基苄基，2,4-二乙基苄乙基，2,5-二丙基苄基，3,4,5-三甲基苄基，2,4,6-三甲基苄基，2-甲基萘甲基；或 C_{5-10} 环烷基 C_{7-12} 芳烷基，例如4-环己基苄基。

由1至3个选自取代基B和取代基C的基团取代的杂环的优选实施包括：卤代杂环基，例如3-氟四氢苯并噻吩-2-基，3-溴哌啶-4-基，2-氟喹啉-3-基，3-氟吗啉-2-基，3-氟哌嗪-2-基，2-氟哌啶-4-基，3-氟四氢苯并噻吩-2-基，4-氟哌啶-2-基或2,6-二氟哌啶-4-基； C_{1-4} 烷氧基杂环基，例如3-乙氧基吗啉-2-基，4-甲氧基喹啉-8-基，2,6-二甲氧哌啶-4-基； C_{2-5} 烷氧羰基杂环基，如3-甲氧羰基四氢苯并噻吩-2-基或4-乙氧羰基四氢苯并噻吩-2-基；氟基杂环基，例如3-氟基吡啶-2-基，3-氟基四氢苯并噻吩-2-基或3-氟基哌嗪-2-基；苯甲酰基杂环基，例如，2-苯甲酰基哌啶-4-基或4-苯甲酰基吡啶-2-基；卤代 C_{1-4} 烷基杂环基，如2-三氟甲基喹啉-3-基，3-三氟甲基吗啉-2-基，4-三氟甲基四氢苯并噻吩-2-基或2,6-二(三氟甲基)哌啶-4-基； C_{1-4} 烷基杂环基，例如3-甲基四氢苯并噻吩-2-基，4-甲基四氢苯并噻吩-2-基，4-甲基哌啶-2-基或2,6-二甲基吡啶-4-基，2,5-二甲基吡啶-4-基；或 C_{5-10} 环烷基杂环基，例

如4-环己基哌啶-2-基。

本发明的化合物(I) 可以盐的形成存在, 优选的盐包括与无机酸形成的盐, 例如氢卤酸盐(如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸盐), 或与其它无机酸形成的盐, 例如硝酸盐、过氧酸盐、硫酸盐或磷酸盐; 与有机酸形成的盐例如烷磺酸盐, 特别是烷基部分含1至3个碳原子和0至5个卤原子取代基的卤代烷磺酸盐, 如甲磺酸盐, 三氟甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 三氟甲磺酸盐或五氟乙磺酸盐; 芳磺酸盐, 特别是可具有0至3个含1至3个碳原子的烷基取代基的芳磺酸盐, 如苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐; 或与其它有机酸形成的盐, 例如富马酸盐, 琥珀酸盐, 柠檬酸盐, 酒石酸盐, 草酸盐或马来酸盐; 或与氨基酸形成的盐, 例如谷氨酸盐或天冬氨酸盐。优选的盐也包括铰盐, 例如当取代基 A 的一个成员作为取代基存在于叔氮原子上时形成的那些铰盐, 如当取代基 A 的一个成员是氮原子上的第四个基团时, 而氮原子本身是饱和的并且是杂环基 R^3 的连接点。药学上可接受的盐构成了本发明的一个方面。

本发明化合物可以光学活性形式存在, 当分子中存在不对称碳原子时, 可能存在具有 R 构型或 S 构型的立体异构体。如果 m 是 1 或 2 时几何异构体是可能存在的。本发明包括所有这些异构体单体和它们的各种混合物。

本发明优选的式(I) 化合物包括:

- (1) 其中 R' 是硝基、氨基或被保护氨基的化合物;
- (2) 其中 R' 是氨基或被保护氨基的化合物;
- (3) 其中 R' 是氨基的化合物;
- (4) 其中 R^2 是氨基、被保护氨基或羟基的化合物;
- (5) 其中 R^2 是氨基或被保护氨基的化合物;
- (6) 下述的化合物, 即其中 R^3 是由 1 或 2 个选自上述定义的取代基 A 的基团取代的氨基, 或具有环氮原子作为连接点的杂环基;

- (7) 下述的化合物，即其中 R^3 是由1或2个选自取代基 A' 的基团取代的氨基，或具有环氮原子作为连接点的杂环基；
- (8) 下述的化合物，即其中 R^3 是由1或2个选自取代基 A' 的基团取代的氨基，或具有环氮原子作为连接点的杂环基；
- (9) 其中 m 是0或1的化合物；和
- (10) 下述的化合物，即其中 n 是整数2至6；其中取代基 A' 由下列基团组成：含1至4个碳原子的直链或支链烷基，5至10元可桥连的饱和环烃基，可与环烷基稠合并可被1或2个选自取代基 B 和取代基 C 的基团取代的6至10元芳香环烃基，杂环基，由1或2个选自取代基 B 和取代基 C 的基团取代的杂环基；和取代 A' 由下列基团组成：含1至4个碳原子直链或支链烷基，金刚烷基，苯基，和由1或2个卤原子和/或含1至4个碳原子的直链或支链烷基取代的苯基。

下表中例举出本发明的非限制的典型式(I)化合物，其中采用下列缩写：

Ac	乙酰基
Ada	金刚烷基
MCTB	3-甲氧羰基四氢苯并噻吩基
TFAc	三氟乙酰基
Et	乙基
Mor	吗啉基
Pipe	哌啶子基
i Bu	异丁基
Pr	丙基
Bu	丁基
Me	甲基

Ph	苯基
Quin	喹啉基
Ind	茛满基

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	m	n
1	4-AcO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
2	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
3	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
4	4-HO-	3-NH ₂ -	2-MCTB-NH-	0	3
5	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	4
6	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	5
7	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	6
8	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
9	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
10	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	2
11	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	3
12	4-HO-	3-NH ₂ -	2-MCTB-NH-	1	4
13	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	5
14	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	6
15	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	0
16	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	1
17	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	2
18	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	2	3
19	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	4
20	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	5
21	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	6
22	3-AcO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
23	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
24	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
25	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	3
26	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	4
27	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	5
28	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	6
29	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
30	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	1

31	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	2
32	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	3
33	3-HO-	4-NO ₂ -	2-MCTB-NH-	1	4
34	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	5
35	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	6
36	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	0
37	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	1
38	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	2	2
39	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	3
40	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	4
41	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	5
42	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Ada-NH-	2	6
43	4-TFAcO-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
44	3-TFAcO-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
45	4-AcO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
46	4-HO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
47	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
48	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	3
49	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	4
50	4-HO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
51	4-HO-	3-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	1	1
52	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	2
53	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	3
54	4-HO-	3-NO ₂ -	(Me) ₂ N-	1	5
55	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	0
56	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	1
57	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	2
58	4-HO-	3-NO ₂ -	(Me) ₂ N-	2	3
59	4-HO-	3-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	2	4
60	4-HO-	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	6
61	3-AcO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
62	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
63	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
64	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	0	3
65	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	0	4
66	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0

67	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diMePh-NH-	1	1
68	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	2
69	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	1	3
70	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	4
71	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	0
72	3-HO-	4-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	2	1
73	3-HO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	2	2
74	4-TFACO-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
75	3-TFACO-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
76	4-AcO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
77	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
78	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	0	2
79	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	0	3
80	4-HO-	3-NH ₂ -	Pipe-	0	4
81	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
82	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	1
83	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	2
84	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	3
85	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	4
86	3-AcO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
87	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
88	3-HO-	4-NH ₂ -	Pipe-	0	2
89	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	0	3
90	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	0	4
91	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	1	0
92	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	1	1
93	3-HO-	4-NH ₂ -	Pipe-	1	2
94	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	1	3
95	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	4
96	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	2	0
97	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	2	1
98	3-HO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	2	2
99	3-HO-	4-NH ₂ -	Pipe-	2	3
100	3-HO-	4-NH ₂ -	1-Mor-	2	4
101	4-TFACO-	3-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
102	3-TFACO-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0

103	4-AcO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
104	4-HO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
105	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	0	2
106	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	0	3
107	4-HO-	3-NH ₂ -	Pr-NH-	0	4
108	4-HO-	3-NH ₂ -	Me-NH-	0	5
109	4-HO-	3-NH ₂ -	Et-NH-	0	6
110	4-HO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
111	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	1	1
112	4-HO-	3-NH ₂ -	Me-NH-	1	2
113	4-HO-	3-NH ₂ -	Et-NH-	1	3
114	4-HO-	3-NH ₂ -	Bu-NH-	1	4
115	4-HO-	3-NO ₂ -	Bu-NH-	1	5
116	4-HO-	3-NH ₂ -	Bu-NH-	1	6
117	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	0
118	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	1
119	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	2
120	4-HO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	2	3
121	4-HO-	3-NH ₂ -	iBu-NH-	2	4
122	4-HO-	3-NH ₂ -	Bu-NH-	2	5
123	4-HO-	3-NH ₂ -	Pr-NH-	2	6
124	3-AcO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
125	3-HO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
126	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	0	2
127	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	0	3
128	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	0	4
129	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	0
130	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	1
131	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	2
132	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	1	3
133	3-HO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	4
134	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	0
135	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	1
136	3-HO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	2	2
137	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	3
138	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	4

139	3-HO-	4-NH ₂ -	iBu-NH-	2	5
140	4-TFACO-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
141	3-TFACO-	4-NO ₂ -	iBu-NH-	1	0
142	4-AcO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
143	4-HO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
144	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
145	4-HO-	3-NH ₂ -	PhNH-	0	3
146	4-HO-	3-NH ₂ -	PhNH-	0	4
147	4-HO-	3-NH ₂ -	PhNH-	0	5
148	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	6
149	4-HO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
150	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
151	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	2
152	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	3
153	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	4
154	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	0
155	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	1
156	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	2
157	4-HO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	3
158	4-HO-	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	4
159	3-AcO-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
160	3-HO-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
161	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
162	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	3
163	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	4
164	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
165	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
166	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	2
167	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	3
168	3-HO-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	4
169	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	5
170	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	6
171	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	0
172	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	2	1
173	3-HO-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	2	2
174	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	3

175	3-HO-	4-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	2	4
176	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	5
177	3-HO-	4-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	2	6
178	4-TFACO-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
179	3-TFACO-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
180	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
181	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
182	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
183	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
184	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	0
185	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
186	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
187	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
188	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
189	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	1	1
190	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
191	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
192	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
193	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
194	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	2
195	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
196	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	1-Mor-	1	0
197	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	0
198	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	0
199	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	Bu-NH-	1	0
200	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	iBu-NH-	1	1
201	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
202	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	1	1
203	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	1	1
204	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Mor-	1	1
205	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
206	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
207	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	Pipe-	0	2
208	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	iBu-NH-	0	2
209	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	(Et) ₂ N-	0	2
210	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	3

211	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	1-Ada-NH-	0	3
212	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	1-Ada-NH-	0	3
213	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
214	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
215	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
216	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
217	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	0
218	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
219	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
220	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
221	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
222	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	1	1
223	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
224	3-TFAC-NH-	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
225	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
226	3-NH ₂ -	4-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
227	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	2
228	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	3
229	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	3
230	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,4-diClPh-NH-	0	3
231	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	2,5-diMePh-NH-	0	2
232	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	2,5-diMePh-NH-	0	2
233	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	2,5-diMePh-NH-	0	2
234	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
235	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
236	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	(Ph) ₂ N-	0	2
237	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	4-PhCO-Ph-NH-	0	2
238	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	4-PhCO-Ph-NH-	0	2
239	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	4-PhCO-Ph-NH-	0	2
240	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	Pipe-	0	2
241	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	Pipe-	0	2
242	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	(Ph)(Me)N-	0	2
243	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	(Ph)(Me)N-	0	2
244	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	(Ph)(Me)N-	0	2
245	4-AcO-	3-NO ₂ -	1-Ind-NH-	1	0
246	4-HO-	3-NO ₂ -	1-Ind-NH-	1	0

247	4-HO-	3-NH ₂ -	1-Ind-NH-	0	2
248	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
249	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
250	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
251	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	3-Quin-NH-.HCl	0	2
252	4-NO ₂ -	3-TFAC-NH-	3-Quin-NH-	0	2
253	4-NO ₂ -	3-NH ₂ -	3-Quin-NH-	0	2
254	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	5-Quin-NH-	0	2
255	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	5-Quin-NH-	0	2
256	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	5-Quin-NH-	0	2
257	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	5-Quin-NH-.HCl	0	2
258	4-TFAC-NH-	3-NO ₂ -	8-Quin-NH-	0	2
259	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	8-Quin-NH-	0	2
260	4-NH ₂ -	3-NH ₂ -	8-Quin-NH-	0	2
261	4-NH ₂ -	3-NO ₂ -	8-Quin-NH-.HCl	0	2

在上述的化合物中，优选的化合物是下列编号化合物及其盐：

1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 15, 24, 25, 26, 29, 47, 48, 49, 64, 66, 78, 79, 80, 82, 87, 88, 89, 90, 91, 105, 106, 107, 126, 127, 128, 129, 144, 145, 146, 147, 161, 162, 163, 167, 169, 170, 172, 174, 175, 184, 185, 189, 190, 192, 194, 199, 204, 209, 210, 212, 217, 222, 227, 228, 230, 236, 239, 247, 250, 256 和 260。

更优选的化合物是下列编号化合物及其盐：

4, 5, 25, 29, 64, 79, 91, 145, 146, 184, 189, 194, 210, 212, 227, 230, 236, 239, 247, 250, 256, 260。

最优选化合物是下述编号化合物及其盐:

4, 5, 25, 29, 79, 91, 184, 189, 194, 212, 227, 230, 236, 239, 247, 250, 256和260; 特别是250, 251, 256, 257, 2606和261。

NGF促进活性

Furukawa等人已报道: 小鼠连接组织的成纤维细胞形成的 L-M细胞可产生和分泌相当大量的NGF, 而儿茶酚胺加速NGF的这种产生和分泌(J. Biol. Chem. 261, 6039-6047, 1986)。根据 Furukawa的论文描述的方法, 用本发明化合物和已知的 NGF促进剂: 肾上腺素、喘息定、L-DOPA和咖啡酸, 测定 NGF的产生和分泌活性。本发明试验化合物的使用浓度为 $10\gamma / \text{ml}$, 已知化合物的使用浓度为 $20\gamma / \text{ml}$ 。

含有0.5% 胎的培养基199用于培养L-M细胞, 关于培养基199参见下列文献: 例如Morgan et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 1 (1950); Morgan et al., J. Natl. Cancer Inst., 16, 557 (1955)。将约 5×10^4 个L-M细胞放于24井培养板的每一个井中, 用CO₂孵化器(37℃, 5% CO₂) 培养至细胞聚集, 移去培养基后用洗液洗培养细胞一次, 所述洗液是含0.5%牛血清白蛋白的199培养基(部分V. Sigma)。将特定浓度的试验化合物加入含0.5%牛血清白蛋白的199培养基中, 处理0.5ml L-M细胞。在CO₂孵化器中培养L-M细胞24小时后, 回收培养基, 测定NGF浓度。

用酶免疫测定法定量地测定 NGF [Korshing, Thoenen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 3513-3516 (1983)]。将75 μ l 抗小鼠 β -NGF抗体的溶液(0.3 μ g/ml, PH9.6, Boehringer Mannheim) 放入96井聚苯乙烯板的每一个井中, 室温下放置该板一小时, 用上述的洗液洗3次除去所述抗体, 将50 μ l β -NGF标准溶液(Wako纯化学工业有限公司生产) 或50 μ l回收的培养基放入所述的井中, 让该板室温下静置68小时后移去 β -NGF溶液或试验溶液。每一个井洗3次。

将用 β -半乳糖苷酶标记的 β -NGF单克隆抗体(100mU/ml, pH7.0, Boehringer Mannheim)的50 μ l溶液加入每一个井中,在4 $^{\circ}$ C放置该板15-18小时,移去酶标记的抗体,洗3次上述的井,然后100 μ l氯酚红- β -D-半乳糖吡喃苷(1mg/ml, pH7.3; Boehringer Mannheim)溶液加入到每个井中,让颜色发展(室温下2-3小时后),在570nm波长处测定吸收度。

用标准曲线计算 NGF 的量,结果以相对于未用试验化合物处理细胞产生和分泌的 NGF 量的相对值(%)来表达。数值(%对照)用对照组(未加试验化合物)的3个井的平均值来表达。

已知化合物	%对照
肾上腺素	140 \pm 24
喘息定	168 \pm 22
L-DOPA	117 \pm 7
咖啡酸	123 \pm 14

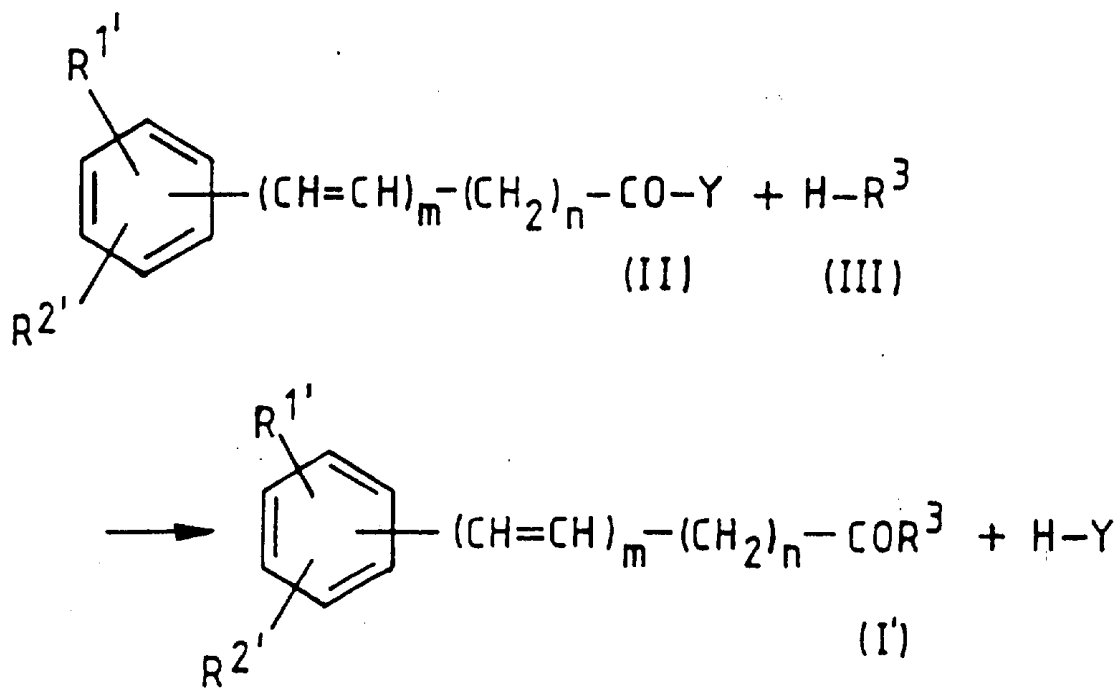
实施例化合物	%对照
实施例22	380
实施例34	606
实施例40	276
实施例43	491
实施例53	315

可以看出:本发明新的苯基衍生物包括在促进 NGF 产生和分泌方面具有优良活性的化合物,它们是低毒性的。因此,本发明活性衍生物具有治疗痴呆、脑局部缺血和各种神经机能障碍的用途。

因此,本发明提供药用组合物,它包括通式(I)化合物(其中R'是硝基的中间体化合物除外)及药学上可接受的载体。

本发明活性化合物(I)的给药途径实例包括：将药用组合物制剂成片剂、胶囊或糖浆口服给药；制剂成注射剂或栓剂非肠道给药。按常规方法用适宜添加剂可制备本发明药用组合物，添加剂包括：例如载体，混合物，分散剂，润滑剂，稳定剂，矫正剂。剂量随病人的症状和年龄而异，通常是每天0.1-1000mg/kg，优选的是每天1-100mg/kg，可1次或分为几次给予人类。

按本发明提供的方法可制得通式(I)的本发明化合物，该方法包括将通式(II)的反应活性羧酸衍生物与通式(III)化合物反应，得到本发明式(I')化合物酰胺，反应式如下：



式中R^{1'}代表硝基，由1或2个选自前述的取代基A的基团取代的氨基，或保护的氨基；R^{2'}代表由1或2个选自前述的取代基A的基团取代的氨基，保护的氨基，由一个选自前述的取代基A的基团取代的羟基，或保护的羟基；Y代表离去基团和R³；m和n的定义同前；然后，必要和

需要时，将上述的产物按下述方法转变成本发明另一化合物：例如

- (1) 当R'是硝基时，将其还原成通式(I) R'是氨基的化合物；
- (2) 当R'是保护的氨基时，除去保护基；或
- (3) 当R^{2'}是保护的氨基或保护的羟基时，除去保护基；和/或
- (4) 成盐。

本发明方法包括将通式(II)的反应活性羧酸衍生物与通式(III)化合物反应。该反应在碱存在下于惰性溶剂中进行，反应生成化合物(I')和HY。

离去基团Y的性质并不严格，Y是酰胺生成的亲核反应所常用的离去基团。离去基团一般是卤原子如氯，溴或碘；烷基部分含1至6个碳原子的烷磺酰氧基如甲磺酰氧基或乙磺酰氧基；烷基部分含1至3个碳原子和具有1至6个卤素取代基的卤代烷磺酰氧基如三氟甲磺酰氧基或五氟乙磺酰氧基；可具有1至3个含1至3个碳原子的烷基取代基的芳磺酰氧基，如苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基。优选的是Y是卤原子。

惰性溶剂的同一性并不特别限制，只要不影响反应并可一定程度地溶解起始原料。优选的溶剂实例包括芳烃类如苯、甲苯或二甲苯；卤代烃类如二氯甲烷或氯仿；醚类如二乙醚，二异丙醚，四氢呋喃或二噁烷。

碱的同一性并不特别严格，只要碱能有效影响反应即可。优选碱的实例包括有机碱如三乙胺，三丁胺，二异丙基乙胺，N-甲基吗啉，吡啶，4-(N,N-二甲氨基)吡啶，N,N-二甲基苯胺，N,N-二乙基苯胺，1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯，1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)或1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。

加入季铵盐(如苄基三乙基氯化铵或四丁基氯化铵)或冠醚(如二苄基-18-冠-6)可更有效地促进酰胺生成反应的进行。

反应优选的在 -10°C 至 50°C 、更优选的在 $0-30^{\circ}\text{C}$ 下进行，尽管反应时间随各种因素如反应温度、起始化合物的同一性、反应试剂和惰性溶剂而异，但一般反应1至3小时。

酰胺生成反应完成后，采用常规的分离方法可从反应混合物中得到本发明通式(I')的目标化合物。例如可中和反应混合物，滤出任何不溶的物质，然后加入水不混溶的有机溶剂，分出溶剂提取液，用水洗，蒸去溶剂，得目标化合物。如有必要，可用常规技术如重结晶、沉淀和/或色谱层析进一步纯化目标化合物。

可进行一个或多个任意的转化。其次序并不严格。不同类型的去保护反应可同时进行。在实施转化之前可不必将酰胺反应的产物分离出来。

采用能将硝基还原成氨基的惯用方法可实施任意的转化(1)的方法，将硝基转化成氨基。

适宜的还原方法包括：

(a) 采用金属(如钠汞齐)或过渡金属(如锡，锌，铁，三氯化钛或二氯化锡)的反应。适宜的溶剂系统包括：含水甲醇，含水丙酮，含水四氢呋喃，溶剂中通常含有盐酸，也可含氯化铵。溶剂的实例包括氯化铵/水-甲醇，或水-盐酸-丙酮；

(b) 用氢化物如硼氢化碱金属(如硼氢化钠或硼氢化锂)氢化铝(如氢化锂铝或氢化三乙氧基铝锂)或其它氢化试剂(如氢化碲钠)于醚(如乙醚或四氢呋喃)中或其混合溶剂中的反应。另外当用硼氢化钠或氢化碲钠时，溶剂可以是醇类(如甲醇或乙醇)；

(c) 采用催化剂(如钨/炭，铂或阮来镍)在醇(如甲醇或乙醇)、醚(如四氢呋喃或二噁烷)、脂肪酸(如乙酸)或它们与水的混溶剂中在室温下的催化还原；

(d) 用路易斯酸(如氯化铝，四氯化锡或四氯化钛)和氢化甲

硅烷基化合物(如氢化三乙基甲硅烷或氢化三苯基甲硅烷)的反应;
或

(e) 用基团还原剂(如氢化三丁基锡, 氢化三苯基锡或氢化二丁基锡)和基团引发剂(如偶氮双异丁腈或三苯基硼)作为催化剂的还原。

上述方法中,按方法(C)的常规的催化还原是优选的。

根据实际保护基的性质,用惯用方法可实施除氨基保护基转化(2)和转化(3)的去除氨基保护基的转化。

当氨基保护基是甲硅烷基时,用能产生氟阴离子的化合物(如四丁基氟化铵)处理可将其除去。所述处理在溶剂中进行,溶剂的同一性并不特别受限制只要不影响反应即可。最好采用醚类(如四氢呋喃或二噁烷)。反应温度和反应时间也并不严格,通常甲硅烷去保护反应在室温下进行,需10-18小时。

当氨基保护基是脂肪酰基、芳香酰基、烷氧羰基或形成Schiff氏碱的取代亚甲基时,去保护可用下法进行:在水溶剂存在下用酸或碱处理。当采用酸时,酸的同一性并不特别受限制,优选的是无机酸,如盐酸、硫酸,磷酸或氢溴酸。当采用碱时,碱的同一性并不特别受限制只要它不影响化合物的其它部分即可,优选的碱是金属烷氧化物(如甲醇钠)碱金属碳酸盐(如碳酸钠或碳酸钾)碱金属氢氧化物(如氢氧化钠或氢氧化钾),氨(如氨水溶液或浓氨/甲醇)。溶剂的选择并不特别受限制,通常是水解反应常用的溶剂。优选的是水;有机溶剂,例如醇类(如甲醇、乙醇或丙醇)、醚类(如四氢呋喃或二噁烷);或水和有机溶剂的混合溶剂。适宜的反应温度和反应时间将取决于起始原料和采用的酸或碱,因此并不特别严格。为了使付作用减到最小,去保护通常在0℃至150℃实施,需要1-10小时。

当氨基保护基是芳烷基或芳烷氧羰基时,有许多种去保护方法可

采用。通常通过在溶剂中与还原剂接触，最好在室温下用催化剂进行催化还原，或通过用氧化剂，或通过用碱金属处理，或通过用卤化物处理可将上述的保护基除去。

催化还原去保护溶剂的选择并不严格，只要它不参与反应即可，优选的是醇类(如甲醇，乙醇或异丙醇)，醚类(如乙醚，四氢呋喃或二噁烷)，芳烃类(如甲苯，苯或二甲苯)，脂肪烃类(如己烷或环己烷)，酯类(如乙酸乙酯，乙酸丙酯)，脂肪酸(如乙酸)，或它们与水的溶合物。催化剂的选择也不特别严格，是催化还原常用的催化剂，例如钯/炭，阮来镍，氧化铂，铂黑，氧化铝铈，三苯基膦—氯化铈或钯/硫酸钡。还原的压力并不特别严格，通常在1—10大气压下进行反应。反应温度和反应时间取决于原料和所用的催化剂。反应通常在0—100℃进行5分钟至24小时。

对于氧化去保护而言，溶剂的选择并不特别严格，只要它不参与反应即可。优选的溶剂是含水有机溶剂，有机溶剂可以是酮类(如丙酮)，卤代烃类(如二氯甲烷，氯仿或四氯化碳)，腈类(如乙腈)，醚类(如乙醚，四氢呋喃或二噁烷)，酰胺类(如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺或六甲基磷酸三酰胺)或亚砷类(如二甲基亚砷)。氧化剂一般是这类反应采用的氧化剂，其选择并不特别严格，它可以是例如过硫酸钾，过硫酸钠，硝酸铵铈(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氨基-对本醌(DDQ)。反应温度和反应时间取决于原料和所用的氧化剂类型。反应一般在0—150℃下进行10分钟至24小时。

对于用碱金属的去保护，反应一般用碱金属(如锂或钠)在醇(如甲醇或乙醇)中，最好在-78℃至-20℃下进行。

对于用卤化物处理的去保护，适宜的试剂包括氯化铝/碘化钠或烷基甲硅烷基卤化物(如三甲基甲硅烷基碘化物)的溶液。溶剂的选择并不特别受限制，只要它不参与反应就行。优选的溶剂是腈如乙腈；

卤代烃如二氯甲烷或氯仿；或它们的混合溶剂。反应温度和反应时间取决于原料，一般反应在0—50℃下进行5分钟至3天。

当氨基保护基是链烯氧基羰基时，在类似于上述的保护基是脂肪酰基、芳酰基、烷氧羰基或形成Schiff氏碱的取代亚甲基的条件下，用碱处理通常可除去它。

当氨基保护基是烯丙氧羰基时，用三苯基羰基钯或四羰基镍很容易将其除去，而付反应很少。

根据选择的保护基和去保护反应的条件，可将保护的氨基的去保护和保护的羟基的去保护同时进行，就象在任选转化(3)中所设想的那样。

任选转化(3)中要除去羟基保护基时，可采用惯用方法将其除去，所述方法取决于实际的保护基的性质。

当羟基保护基是甲硅烷基、芳烷基、芳烷氧羰基、脂肪酰基、芳香酰基、烷氧羰基或链烯氧基羰基时，按上述的当其用作氨基保护基时而被除去的相应方法，可将其除去。

当羟基保护基是烷氧甲基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢呋喃基或取代的乙基时，于溶剂中用酸处理一般可除去。虽然酸并不特别限制，但最好是质子酸，无机酸(如盐酸或硫酸)，有机酸(如乙酸或对甲苯磺酸)，或强酸型阳离子交换树脂(如Dowex 50W)。溶剂的选择并不特别受限制，只要它不参与反应即可，最好是醇类(如甲醇或乙醇)，醚类(如四氢呋喃和二噁烷)，或它们与水的溶合溶剂。反应温度和反应时间随原料和所用酸的类型而异，通常反应在0°-50℃进行10分钟至18小时。

当羟基保护基是链烯氧羰基时，按上述的氨基保护基是链烯氧羰基的去除方法可将其除去。

根据选择的保护基和去保护反应的条件，可将保护的羟基的去保

护和保护氨基的去保护同时进行，就象在任意的转化(2)和任意的转化(3)中所设想的那样。

在一个或多个任意的转化完成之后，用常规的分离方法，从反应混合物中可得到本发明的通式(I)目标化合物。例如用水不混溶的有机溶剂得到溶剂提取液，用水洗提取液，蒸去溶剂后得目标化合物。如果必要，通过常规技术如重结晶、重沉淀和/或色谱层析，进一步纯化目标化合物。

在本发明提供的方法中用作起始原料的通式(II)的反应活性羧酸衍生物，可以由相应的母体羧酸例如通过常用的卤代反应而制得。所述卤代反应通常按下法制得：用常用的卤化剂处理。卤化剂最好是亚硫酸卤(如亚硫酸氯，亚硫酸溴或亚硫酸碘)，磺酰卤(如磺酰氯，磺酰溴或磺酰碘)，三卤化磷(如三氯化磷，三溴化磷或三碘化磷)，五卤化磷(如五氯化磷，五溴化磷或五碘化磷)，磷酰卤(如三氯氧化磷，三溴氧化磷或三碘氧化磷)。磷酰卤是特别优选的卤化剂。

母体酸本身是已知化合物或用已知方法很易制得的化合物。例如，按照Annalen Chimica 48, 958-991(1958)或Chem. Ber. 16, 2042中描述的方法可合成具有硝基和氨基取代基的羧酸，如3-硝基-4-氨基肉桂酸；按照J. Chem. Soc. 3072(1972)或J. Am. Chem. Soc. 79, 4114(1957)中描述的方法可合成具有硝基和羟基取代基的羧酸，如3-硝基-4-羟基肉桂酸。相应的硝基化合物的还原可制备具有两个氨基取代基的羧酸或具有氨基取代基和羟基取代基的羧酸。

通常类似方法或依靠碳链增长方法可制备具有多个碳原子的羧酸化合物。例如，已知的氨基肉桂酸或羟基肉桂酸可分别对氨基或羟基进行保护，然后遭受碳链增长反应，硝化和去保护，最后是硝基取代基的还原。

为了增长羧酸的碳原子数，各种常规的反应均可采用。通常，将

起始羧酸还原成相应的醇；然后活化羟基，形成离去基团例如：卤原子（例如氯、溴或碘原子），烷基磺酰氧基（如甲磺酰氧基或乙磺酰氧基），卤代烷基磺酰氧基（如三氟甲磺酰氧基或五氟乙磺酰氧基），芳磺酰氧基（如苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基）；然后采用下述方法之一，通常在 -78°C 至 50°C 下反应，

将上述活化的化合物的碳链增加一或两个碳原子。

作为将活化的化合物的碳链增加一个碳原子的方法，值得提及的方法是：

- (1) 用1, 3-二氰；
- (2) 用金属氰化物；
- (3) 在Grignard试剂的制备之后与二氧化碳反应。

作为将活化的化合物的碳链增加2个碳原子的方法，值得提到的方法是：

- (1) 用丙二酸衍生物；
- (2) 用乙酰乙酸衍生物的酸水解。

用1, 3-二氰的方法可按下法进行：将1, 3-二氰于醚（如乙醚，二异丙醚、四氢呋喃或二噁烷）中在惰性气体（例如氮）气氛中与有机或无机碱（例如氢化钠，甲醇钾，氢氧化钾或二异丙基氮化锂）反应，得到其金属盐，然后将该盐与活化的化合物反应，最后用强酸（如盐酸）水解。

用金属氰化物的方法可按下法进行：将金属氰化物与活化的化合物反应，形成相应的氰基化合物，然后用常规手段水解。

制备Grignard试剂后与二氧化碳反应的方法实施如下：通过常规手段由活化的化合物制备Grignard试剂，然后按常规技术与二氧化碳反应。

用丙二酸衍生物的方法按下法实施：在醚（例如乙醚，二异丙基

醚，四氢呋喃或二噁烷) 中将丙二酸衍生物与金属碱反应，得金属盐，将金属盐通过常规方法与活化的化合物反应，然后脱碳和/或水解。金属碱的选择取决于丙二酸衍生物的 PK_a 。适宜的无机碱是：例如碱金属碳酸盐(如碳酸钠或碳酸钾)，碱金属氢化物(如氢化锂，氢化钠或氢化钾)，碱金属氢氧化物(如氢氧化钠，氢氧化钾或氢氧化钡)，有机金属碱例如碱金属烷氧化合物(如甲醇钠，乙醇钠)，丁基锂，或二异丙基酰胺锂。

用乙酰乙酸衍生物的酸水解方法可按如下法进行：在醚(如乙醚，二异丙基醚，四氢呋喃或二噁烷) 中将乙酰乙酸衍生物与金属碱(例如上述的丙二酸方法中的那些金属碱之一) 反应，形成其亚甲基部分的金属盐，然后通过常规手段与活化的化合物反应，进而用酸水解。

也可采用 Wittig 反应，它代表将羧酸的碳链长度增加任意数目碳原子的普通方法。当采用此方法时，可得到在理想位置具有双键的羧酸。另外，通过还原可去掉双键。Wittig 反应按下法实施：将 Wittig 试剂与适宜的醛反应，然后按常规方法将生成的产物的双键选择性还原。

通过上述反应的适宜结合，可合成具有需要的碳链长度和需要的饱和度的羧酸。

羧酸的硝化引入硝基通常用惯用方法进行。例如，可按如下法进行：于酸性溶剂(如乙酸/乙酸酐) 在室温至 50°C 下用能引入硝基的硝化衍生物(如发烟硝酸)。

下述实施例解释本发明化合物的制备，所述制备采用已知的起始化合物或可用已知化合物采用的类似方法制备的起始化合物为原料。也包括参考实施例以制备某些起始化合物，同时还给出了制剂实施例。实施例 1

N-(1-金刚烷基)-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺

将1g 4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酸(按制备2方法制得)溶于30 ml 二氯甲烷中,加入一滴二甲基甲酰胺,冷却至0℃,加入3g草酰氯,将反应混合物升温至室温,搅拌2小时后减压蒸尽溶剂,残余物溶于20ml 二氯甲烷中,加入0.6g 1-金刚烷基胺和0.4g三乙胺,搅拌3小时。加入乙酸乙酯后依次用水、稀碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗,有机层用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残余物经硅胶柱层析纯化,用1:1乙酸乙酯/正己烷洗脱,得1.2g标题化合物, m. p. 179-180℃。

实施例 2

N-(1-金刚烷基)-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺

将1g N-(1-金刚烷基)-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酸(实施例1制得)溶于30ml 甲醇中,加入30ml 4N氢氧化钠水溶液,室温下搅拌3小时后减压蒸除甲醇,将3N盐酸水溶液加入残余物中,得标题化合物结晶, m. p. 162-163℃。

实施例 3

N-(1-金刚烷基)-3-(3-氨基-4-羟基苯基)丙酰胺

过滤收集实施例2制备的 N-(1-金刚烷基)-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺结晶,并将其溶于30ml 甲醇中,加入300mg 10%钯/炭,在大气压下通入氢气催化还原60分钟,滤除催化剂,减压蒸去甲醇,残余物经硅胶柱层析纯化,用乙酸乙酯洗脱,得0.78g标题化合物结晶, m. p. 79-80℃。

实施例 4

N, N-二乙基-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺

按类似于实施例1的方法,用400mg 二乙胺制得950mg标题化合物,油状物。

Rf 值: 0.85(乙酸乙酯展开)。

实施例 5

N, N-二乙基-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺

按类似于实施例2的方法, 用900mg N, N-二乙基-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺(实施例4制得), 制得了750mg 标题化合物, 油状物。

Rf 值: 0.5(乙酸乙酯/正己烷1:1体积)。

实施例 6

N, N-二乙基-3-(4-羟基-3-氨基苯基)丙酰胺

按类似于实施例3的方法, 用700mg N, N-二乙基-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺(实施例5制得), 制得550mg 标题化合物, m. p. 92-93℃。

实施例 7

N, N-二苯基-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺

按类似于实施例1的方法, 用600mg 二苯基胺, 制得1000mg 标题化合物, m. p. 170.5-171.5℃。

实施例 8

N, N-二苯基-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺

按类似于实施例2的方法, 用950mg N, N-二苯基-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺(实施例7制得), 制备了700mg 标题化合物, m. p. 197-198℃。

实施例 9

N, N-二苯基-3-(4-羟基-3-氨基苯基)丙酰胺

按类似于实施例3的方法, 用650mg N, N-二乙基-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺(实施例8制得), 制得450mg 标题化合物, m. p. 170.5-171.5℃。

实施例 10

N-[2-(3-甲氧羰基四氢苯并噻吩基)]-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺

按类似于实施例1的方法，用800mg 2-氨基-3-甲氧羰基四氢苯并噻吩，制得1000mg 标题化合物，m. p. 184-185℃。

实施例 11

N-[2-(3-甲氧羰基四氢苯并噻吩基)]-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺

按类似于实施例2的方法，用950mg N-[2-(3-甲氧羰基四氢苯并噻吩基)]-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺(实施例10制得)，制得600mg 标题化合物，m. p. 223-224℃。

实施例 12

N-(4-苄氧基-3-硝基肉桂酰基)哌啶

按相似于实施例1的方法，用1g 4-苄氧基-3-硝基肉桂酸和400mg 哌啶，制得0.8g 标题化合物，m. p. 155-156℃。

实施例 13

N-[3-(4-羟基-3-氨基苯基)丙酰基]哌啶

将0.5g N-(4-苄氧基-3-硝基肉桂酰基)哌啶(实施例12制备)溶于30ml 甲醇中，加入300mg 10%钯/炭，在大气压下通入氢气，催化还原60分钟，滤去催化剂，减压蒸去甲醇，残余物经硅胶柱层析纯化，用乙酸乙酯洗脱，得0.35g 标题化合物结晶，m. p. 149-150℃。

实施例 14

N-异丁基-4-苄氧基-3-硝基肉桂酰胺

按类似于实施例1的方法，用400mg 异丁基胺，制得850mg 标题化合物，m. p. 166-167℃。

实施例 15

N-异丁基-3-(4-羟基-3-氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例13的方法，用 800 mg N-异丁基-4-苄氧基-3-硝基肉桂酰胺(实施例14 制备)，制得 600 mg 标题化合物，油状物。
Rf 值: 0.19(乙酸乙酯)

实施例 16

N-(2, 4- 二氯苯基) - 4- 苄氧基- 3- 硝基肉桂酰胺

按相似于实施例12的方法，用 600 mg 2, 4- 二氯苯胺，制得900 mg 标题化合物，m. p. 152-153℃。

实施例 17

N-(2, 4- 二氯苯基) - 3-(4- 羟基- 3- 氨基苯基) - 丙酰胺

按相似于实施例13的方法，用850 mg N-(2, 4- 二氯苯基) - 4- 苄氧基- 3- 硝基肉桂酰胺(实施例16 制备)，制得650 mg 标题化合物，m. p. 130-131℃。

实施例 18

N-(2, 5- 二甲基苯基) - 4- 苄氧基- 3- 硝基肉桂酰胺

按相似于实施例12的方法，用 600 mg 2, 5- 二氯苯胺，制得850 mg 标题化合物，油状物。

Rf 值: 0.90(乙酸乙酯)。

实施例 19

N-(2, 5- 二甲基苯基) - 3-(4- 羟基- 3- 氨基苯基) 丙酰胺

按类似于实施例13的方法，用800 mg N-(2, 5- 二甲基苯基) - 4- 苄氧基- 3- 硝基肉桂酰胺(实施例18 制备)，制得600 mg 标题化合物，m. p. 162-163℃。

实施例 20

N-(1- 金刚烷基) - 3-(3- 硝基- 4- 三氟乙酰胺基苯基)

丙酰胺

将 1g 3-(3-硝基-3-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(制备5方法制得)溶于 30ml 二氯甲烷中,加入一滴二甲基甲酰胺,冷却至 0℃,加入 3g 草酰氯,升温至室温后搅拌 2 小时,减压蒸尽溶剂,残余物溶于 20ml 二氯甲烷中,加入 0.6g 1-金刚烷基胺和 0.4g 三乙胺,搅拌 3 小时后,加入乙酸乙酯,依次用水、稀碳酸氢钠水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤,分出有机层,用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残留物经硅胶柱层析纯化,用乙酸乙酯洗脱,得 1.0g 标题化合物,油状物。

Rf 值: 0.71(乙酸乙酯)。

实施例 21

N-(1-金刚烷基)-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺

将 0.5g N-(1-金刚烷基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(实施例 20 制备)溶于 10ml 甲醇,加入 10ml 2N 氢氧化钠水溶液,室温下搅拌 3 小时后,减压蒸去甲醇,残余物用乙酸乙酯提取,提标题化合物,油状物。

Rf 值: 0.38(乙酸乙酯/己烷, 1:1 V/V)。

实施例 22

N-(1-金刚烷基)-3-(3,4-二氨基苯基)丙酰胺

将 500mg N-(1-金刚烷基)-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺(实施例 21 制备)溶于 20ml 甲醇中,加入 200mg 10%(W/W)钯/炭,大气压下通入氢气催化还原 120 分钟,滤除催化剂,减压蒸去甲醇,残余物经硅胶柱层析纯,用 19:1 乙酸乙酯/甲醇洗脱,得 0.21g 标题化合物结晶, m. p. 151-152℃。

实施例 23

N-(2,4-二氯苯基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)

丙酰胺

按相似于实施例20的方法，用800mg 2, 4-二氯苯胺制得 800mg 标题化合物，m. p. 193-194℃。

实施例 24

N-(2, 4-二氯苯基)-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例21的方法，用700mg N-(2, 4-二氯苯基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(实施例23制备)，制得350mg 标题化合物，m. p. 164-165℃。

实施例 25

N-(2, 4-二氯苯基)-3-(3, 4-二氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例22的方法，用300mg N-(2, 4-二氯苯基)-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺(实施例24制备)，制得 150mg 标题化合物，m. p. 149-150℃。

实施例 26

N-[3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰基]吗啉

按相似于实施例20的方法，用400mg 吗啉，制得 900mg 标题化合物，油状物。

Rf 值: 0.50(乙酸乙酯)。

实施例 27

N-[3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰基]吗啉

按相似于实施例21的方法，用800mg N-[3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰基]吗啉(实施例26制得)，制得 600mg 标题化合物，油状物。

Rf 值: 0.50(乙酸乙酯/己烷, 1:1 V/V)。

实施例 28

N-[3-(3, 4-二氨基苯基)丙酰基]吗啉

按相似于实施例22的方法，用500mg N-[3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰基]吗啉(实施例27制得)，制得300mg标题化合物，油状物。

Rf值：0.37(乙酸乙酯/甲醇，4:1 V/V)。

实施例 29

N, N-二乙基-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例20的方法，用400mg 二乙胺，制得1000mg标题化合物，油状物。

Rf值：0.70(乙酸乙酯)。

实施例 30

N, N-二乙基-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例21的方法，用900mg N, N-二乙基-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(实施例29制得)，制得600mg标题化合物，m. p. 98-99°C。

实施例 31

N, N-二乙基-3-(3, 4-二氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例22的方法，用550mg N, N-二乙基-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺(实施例30制得)，制得300mg标题化合物结晶。

Rf值：0.53(乙酸乙酯/甲醇，4:1 V/V)。

实施例 32

N-(3-喹啉基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例20的方法，用700mg 3-氨基喹啉，制得900mg标题化合物，油状物。

Rf值：0.50(乙酸乙酯)。

实施例 33

N-(3-喹啉基)-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例21的方法,用850mg N-(3-喹啉基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(实施例32制备),制得600mg 标题化合物, m. p. 219.5-220.5℃。

实施例 34

N-(3-喹啉基)-3-(3,4-二氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例22的方法,用500mg N-(3-喹啉基)-3-(3-硝基-4-氨基苯基)丙酰胺(实施例33制备),制得300mg 标题化合物结晶。

Rf 值: 0.42(乙酸乙酯/甲醇, 4:1 V/V)。

实施例 35

N-(2,5-二甲基苯基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例 20的方法,用 600mg 2,5-二甲基苯胺,制得 900mg 标题化合物,油状物。

Rf 值: 0.45(乙酸乙酯/己烷, 1:1 V/V)。

实施例 36

N-(2,5-二甲基苯基)-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酰胺

按相似于实施例21的方法,用800mg N-(2,5-二甲基苯基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(实施例35制备),制得600mg 标题化合物, m. p. 187-188℃。

实施例 37

N-(2,5-二甲基苯基)-(3,4-二氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例 22的方法,用500mg N-(2,5-二甲基苯基)-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酰胺(实施例36制备),制得 300mg

标题化合物, m. p. 120-121°C。

实施例 38

N, N-二苯基-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例20的方法, 用600mg 二苯基胺, 制得950mg 标题化合物, 油状物。

Rf 值: 0.56(乙酸乙酯/己烷, 1:1 V/V)。

实施例 39

N, N-二苯基-3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酰胺

按相似于实施例21的方法, 用900mg N, N-二苯基-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(实施例38制备), 制得750mg 标题化合物, m. p. 189-190°C。

实施例 40

N, N-二苯基-3-(3, 4-二氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例22的方法, 用600mg N, N-二苯基-3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酰胺(实施例39制备), 制得300mg 标题化合物, m. p. 122-123°C。

实施例 41

N-(4-苯甲酰基苯基)-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例20的方法, 用800mg 4-苯甲酰基苯胺, 制得1.1g 标题化合物, 油状物。

Rf 值: 0.63(乙酸乙酯/己烷, 3:2 V/V)。

实施例 42

N-(4-苯甲酰基苯基)-3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酰胺

按相似于实施例21的方法, 用1.0g N-(4-苯甲酰基苯基)-3-

- (3- 硝基- 4- 三氟乙酰氨基苯基) 丙酰胺(实施例41制备) , 制得800mg标题化合物, m. p. 72-73℃。

实施例 43

N- (4- 苯甲酰基苯基) - 3- (3, 4- 二氨基苯基) 丙酰胺

按相似于实施例22的方法, 用700mg N- (4- 苯甲酰基苯基) - 3- (4- 氨基- 3- 硝基苯基) 丙酰胺(实施例42制备) , 制得500mg标题化合物, m. p. 156-157℃。

实施例 44

N- [3- (3- 硝基- 4- 三氟乙酰氨基苯基) 丙酰基] 哌啶

按相似于实施例20的方法, 用400mg哌啶, 制得800mg标题化合物, 标题化合物, m. p. 102-103℃。

实施例 45

N- [3- (4- 氨基- 3- 硝基苯基) 丙酰基] 哌啶

按相似于实施例21的方法, 用700mg N- [3- (3- 氨基- 4- 三氟乙酰氨基苯基) 丙酰基] 哌啶(实施例44制备) , 制得500mg标题化合物, m. p. 140-141℃。

实施例 46

N- [3- (3, 4- 二氨基苯基) 丙酰基] 哌啶

按相似于实施例22的方法, 用400mg N- [3- (4- 氨基- 3- 硝基苯基) 丙酰基] 哌啶(实施例45制备) , 制得200mg标题化合物, 油状物。

Rf值: 0.37(乙酸乙酯/甲醇, 9:1 V/V) 。

实施例 47

N- 甲基- N- 苯基- 3- (3- 硝基- 4- 三氟乙酰氨基苯基) 丙酰胺

按相似于实施例20的方法, 用500mg N- 甲基- N- 甲基苯胺, 制

得1.1g标题化合物，油状物。

Rf值：0.40(乙酸乙酯/正己烷，1:1)。

实施例 48

N-甲基-N-苯基-3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酰胺

按相似于实施例21的方法，用900mg N-甲基-N-苯基-3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酰胺(实施例47制备)，制得700mg标题化合物，油状物。

Rf值：0.33(乙酸乙酯/己烷，1:1 V/V)。

实施例 49

N-甲基-N-苯基-3-(3,4-二氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例22的方法，用600mg N-甲基-N-苯基-3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酰胺(实施例48制备)，制得400mg标题化合物，油状物。

Rf值：0.47(乙酸乙酯/甲醇，9:1 V/V)。

实施例 50

N-(3-喹啉基)-3-(3,4-二氨基苯基)丙酰胺盐酸盐

将1g N-(3-喹啉基)-3-(3,4-二氨基苯基)丙酰胺(实施例34制备)溶于20ml甲醇中，冰冷却下加入5ml 4N氯化氢二噁烷溶液，蒸去溶剂，残余物于甲醇和乙醚混合物中重结晶，得0.7g目标化合物，m. p. 246-247℃。

实施例 51

N-(1-2,3-二氢化茛基)-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺

按相似于实施例1的方法，用600mg 1-2,3-二氢化茛基胺，制得1.0g标题化合物，m. p. 177-178℃。

实施例 52

N-(1-2,3-二氢化茛基)-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺

按相似于实施例2的方法，用900mg N-(1-2, 3-二氢化茛基)-4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰胺(实施例51制备)，制得700mg标题化合物，m. p. 203-205℃。

实施例 53

N-(1-2, 3-二氢化茛基)-3-(4-羟基-3-氨基苯基)丙酰胺

按相似于实施例3的方法，用600mg N-(1-2, 3-二氢化茛基)-4-羟基-3-硝基肉桂酰胺(实施例52制备)，制得400mg标题化合物，m. p. 130-131℃。

实施例 54

N-(4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰基)吗啉

按相似于实施例1的方法，用400mg吗啉，制得900mg标题化合物，油状物。

Rf值: 0.24(乙酸乙酯/己烷, 1:1 V/V)。

实施例 55

N-(4-羟基-3-硝基肉桂酰基)吗啉

按相似于实施例2的方法，用800mg N-(4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酰基)吗啉(实施例54制备)，制得600mg标题化合物，油状物。

Rf值: 0.24(乙酸乙酯/己烷, 1:1 V/V)。

实施例 56

N-[3-(4-羟基-3-氨基苯基)丙酰基]吗啉

按相似于实施例3的方法，用500mg N-(4-羟基-3-硝基肉桂酰基)吗啉(实施例55制备)，制得400mg标题化合物，油状物。

Rf值: 0.27(乙酸乙酯)。

制备 1

4-羟基-3-硝基肉桂酸

将 16.7g 4-羟基-3-硝基苯甲醛和33.5g 三苯基正膦亚基乙酸甲酯溶于100ml 二氯甲烷中，室温下搅拌2小时，减压蒸去溶剂，加入300ml 甲醇和 18g 氢氧化钠，加热回流2小时，减压蒸去甲醇，残余物与 1升水混合，滤除不溶物，滤液用3N盐酸水溶液酸化，过滤收集析出的结晶，并将其溶于500ml 四氢呋喃中，加入活性炭，加热回流5分钟，趁热过滤，滤液减压浓缩至约100ml，室温下静置，得15.0g 标题化合物，黄色固体。

制备 2

4-乙酰氧基-3-硝基肉桂酸

将 10g 4-羟基-3-硝基肉桂酸(制备1制得)溶于30ml 乙酸酐中，加入一滴硫酸，室温下搅拌2小时，加入50ml 水，再搅拌2小时，加入乙酸乙酯，先后用饱和的氯化钠水溶液洗涤混合物，用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂，残余物与甲苯混合，共沸蒸馏除去残余的乙酸，得10.2g 标题化合物结晶。

制备 3

4-乙酰氨基苯基丙酸乙酯

将10g 4-硝基肉桂酸乙酯溶于100ml 乙酸中，加入1g 10%(W/W) 钯/炭，大气压下通氢气，催化还原 60分钟，滤除催化剂，减压蒸去乙酸，残余物与50ml 乙酸酐混合，室温下放置过夜，减压蒸去溶剂，经硅胶柱层析纯化，得7.8g 标题化合物结晶。

制备 4

3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酸

将5g 4-乙酰氨基苯基丙酸乙酯(制备3制得)溶于30ml 乙酸和30ml 乙酸酐中，于 40℃滴入 10ml 发烟硝酸(比重 1.5)，一小时滴完。将反应混合物滴入300ml 冰水中，过滤收集析出的结晶，加入30ml 浓盐酸和30ml 乙酸，加热回流8小时，减压蒸去溶剂，用硅

胶柱层析纯化，乙酸乙酯洗脱，得2.2g标题化合物，油状物。

Rf值：0.62(硅胶薄层层析，乙酸乙酯展开)。

制备5

3-(3-硝基-4-三氟乙酰氨基苯基)丙酸

将2g 3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙酸(制备4制得)溶于10 ml 三氟乙酸酐中，室温下搅拌2小时，加入乙酸乙酯，先后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂，残余物与甲苯混合，共沸蒸馏除去残留的三氟乙酸，得1.5g标题化合物结晶。

制剂

胶囊制剂

将下列成分的粉末充分混合，并过60目筛(Tyler标准)：

N-(1-金刚烷基)-3-(3-氨基-4-羟基苯基)丙酰胺(实施例3制备)	25.0 mg
乳糖	153.6 mg
玉米淀粉	100.0 mg
硬脂酸镁	1.4 mg
总计	280.0 mg

将得到的280 mg粉末装入No.3明胶胶囊中，得到胶囊制剂。